

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 756**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2014 PCT/US2014/023363**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014 WO14164736**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2014 E 14779732 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 2968241**

54 Título: **Materiales y métodos para mejorar la función pulmonar y para la prevención y/o el tratamiento de complicaciones pulmonares inducidas por radiación**

30 Prioridad:

11.03.2013 US 201361775754 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.04.2019

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH
FOUNDATION, INC. (100.0%)
223 Grinter Hall
Gainesville, FL 32611, US**

72 Inventor/es:

**VIDYASAGAR, SADASIVAN y
OKUNIEFF, PAUL**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 708 756 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Materiales y métodos para mejorar la función pulmonar y para la prevención y/o el tratamiento de complicaciones pulmonares inducidas por radiación

Antecedentes de la invención

5 La radioterapia, un tratamiento habitual para tumores malignos, puede provocar graves daños al pulmón, un órgano altamente radiosensible. La radiación puede provocar un amplio espectro de neumopatías, incluyendo alveolitis / neumonitis de fase aguda, fibrosis pulmonar crónica de estadio tardío y diversas disfunciones respiratorias tales como disnea y edema pulmonar.

10 Durante la fase aguda de la lesión pulmonar inducida por radiación, la inflamación es la característica histológica y fisiológica predominante. La lesión inicial de los tejidos pulmonares da como resultado la infiltración de células inflamatorias, tales como macrófagos y neutrófilos; acumulación focal de células mononucleares; niveles aumentados de citocinas inflamatorias tales como factor de crecimiento transformante β (TGF- β), interleucina 1 α (IL-1 α) y factor de necrosis tumoral (TNF α); y una disminución de la función pulmonar.

15 La radiación también induce fibrosis pulmonar de estadio tardío, un estado fibroproliferativo lento caracterizado por una sustitución gradual e irreversible de células parenquimatosas normales por macromoléculas de matriz fibrosas conjuntivas (por ejemplo, colágenos, fibronectinas y proteoglicanos) sobre y dentro de los pulmones, habitualmente en sitios de lesión o infección. La formación excesiva de tejido fibroso, resultante de la activación y proliferación de fibroblastos, destruye la estructura y función pulmonar normales. Por ejemplo, la acumulación de tejido fibroso espesa las paredes alveolares, elimina el espacio aéreo y provoca lesión epitelial o incluso colapso alveolar.

20 Zhang *et al.*, MOLECULAR MEDICINE REPORT, vol. 6, n.º 2, 2012, páginas 309-315, da a conocer el uso del agente antiangiogénico endostar, que es un análogo recombinante de endostatina humana, para proteger frente a lesión pulmonar inducida por radiación.

25 Los pacientes que padecen neumopatías (tales como neumonitis y fibrosis pulmonar) experimentan un grado variable de disnea de esfuerzo, y en estadios posteriores, ortopnea, cianosis e insuficiencia respiratoria. Actualmente no existe ninguna cura para la fibrosis pulmonar inducida por radiación. La mediana de la supervivencia de la fibrosis pulmonar inducida por radiación es de aproximadamente 2-3 años.

30 La neumopatía inducida por radiación no sólo provoca efectos devastadores sobre la calidad de vida del paciente, sino que algunas veces puede ser incluso más potencialmente mortal que el tumor o cáncer primario. Por consiguiente, el riesgo de neumopatía inducida por radiación, tal como fibrosis pulmonar, se ha convertido en un factor limitante de la dosis principal y algunas veces incluso impide el uso de radioterapia.

Existe una necesidad de formulaciones terapéuticas para la prevención y el tratamiento de lesión pulmonar y complicaciones inducidas por radiación. Tal como resultará evidente a partir de las siguientes divulgaciones, la invención objeto proporciona estos y otros beneficios.

Breve resumen

35 La invención objeto proporciona materiales para mejorar la función pulmonar. En una realización, la invención objeto es útil para la prevención y/o el tratamiento de lesión pulmonar y complicaciones pulmonares inducidas por radiación, incluyendo alveolitis, neumonitis y fibrosis pulmonar inducidas por radiación.

40 La presente invención se refiere a una composición terapéutica que comprende uno o más aminoácidos libres seleccionados de lisina, glicina, treonina, valina, tirosina, ácido aspártico, isoleucina, triptófano, asparagina y serina; y opcionalmente portadores, electrolitos, agentes tamponantes y agentes saborizantes terapéuticamente aceptables; para su uso en un método de prevención y/o tratamiento de una complicación pulmonar inducida por radiación, en la que el método comprende administrar, a un sujeto que recibe radiación en una zona del tórax a una dosis que puede provocar lesión pulmonar, una cantidad eficaz de dicha composición.

45 En una realización, la composición terapéutica comprende L-lisina, L-glicina, L-treonina, L-valina, L-tirosina, L-ácido aspártico, L-isoleucina y L-serina; y opcionalmente portadores, electrolitos, agentes tamponantes y agentes saborizantes terapéuticamente aceptables.

En una realización, la composición terapéutica comprende uno o más electrolitos seleccionados de Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, HCO₃⁻ y Cl⁻.

En una realización, la composición terapéutica tiene una osmolaridad total de desde 165 mOsm hasta 300 mOsm.

50 En una realización, la composición terapéutica se administra por vía oral.

En una realización, la composición terapéutica se administra antes, durante o después de la irradiación, o antes, durante o después de que el sujeto tenga lesión pulmonar o desarrolle enfermedad pulmonar.

En una realización, la composición según la presente invención se usa para prevenir o tratar alveolitis, neumonitis o fibrosis pulmonar inducidas por radiación.

5 En una realización, el sujeto tiene una enfermedad pulmonar seleccionada de asma bronquial, neumonía, bronquiectasia, enfermedades pulmonares intersticiales, neumonitis aguda y/o crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma y silicosis.

En una realización, una composición de la invención objeto se formula para administración oral. En otra realización, la composición se formula para administración pulmonar.

10 La invención objeto proporciona una composición terapéutica según las reivindicaciones adjuntas, para su uso en un método para la prevención y/o el tratamiento de lesión pulmonar y complicaciones pulmonares inducidas por radiación, en la que el método comprende administrar, a un paciente o sujeto que necesita tal tratamiento, una cantidad eficaz de tal composición. En una realización, la composición terapéutica comprende, consiste esencialmente en o consiste en L-lisina, L-glicina, L-treonina, L-valina, L-tirosina, L-ácido aspártico, L-isoleucina y L-serina; uno o más electrolitos seleccionados de Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, HCO₃⁻ y Cl⁻; y opcionalmente, portadores, agentes tamponantes y agentes saborizantes terapéuticamente aceptables.

15 En una realización, la osmolaridad total de la composición terapéutica es de desde aproximadamente 165 mOsm hasta 300 mOsm, o cualquier valor entre los mismos. En una realización, la composición tiene un pH de desde aproximadamente 2,0 hasta 8,6, o cualquier valor entre los mismos.

20 En una realización, la invención objeto puede usarse para prevenir y/o tratar complicaciones pulmonares inducidas por radiación. En una realización específica, la invención objeto puede usarse para prevenir y/o tratar complicaciones pulmonares inducidas por radiación ionizante. En determinadas realizaciones, la invención objeto puede usarse para prevenir y/o tratar complicaciones pulmonares inducidas por radiación incluyendo, pero sin limitarse a, alveolitis, neumonitis y fibrosis pulmonar.

25 En determinadas realizaciones, la presente invención puede usarse para tratar enfermedades pulmonares incluyendo asma bronquial, neumonía, bronquiectasia, enfermedades pulmonares intersticiales, neumonitis aguda y/o crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, silicosis y lesión pulmonar.

Breve descripción de los dibujos

30 La figura 1A-H muestra los resultados de pruebas de la función pulmonar. En resumen, ratones recibieron radiación a una dosis de 8 Gy. Veinticuatro horas después de la irradiación, se trataron los ratones con una composición terapéutica de la invención objeto durante un periodo de 14 días. Seis meses después de la irradiación, los ratones tratados según la invención objeto tienen una función mejorada, en comparación con el control. Los datos muestran que la composición terapéutica mejora la función pulmonar y puede usarse para tratar complicaciones pulmonares a largo plazo inducidas por radiación.

Divulgación detallada

35 La invención objeto proporciona composiciones terapéuticas para su uso en un método para la prevención y/o el tratamiento de lesión pulmonar y complicaciones pulmonares inducidas por radiación, incluyendo alveolitis, neumonitis y fibrosis pulmonar inducidas por radiación.

En una realización, la composición se formula para administración oral. En otra realización, la composición se formula para administración pulmonar.

40 La invención objeto proporciona una composición terapéutica según las reivindicaciones adjuntas, para su uso en un método para la prevención y/o el tratamiento de lesión pulmonar y complicaciones pulmonares inducidas por radiación, en la que el método comprende administrar, a un paciente o sujeto que necesita tal tratamiento, una cantidad eficaz de tal composición. En una realización, la composición terapéutica comprende, consiste esencialmente en o consiste en L-lisina, L-glicina, L-treonina, L-valina, L-tirosina, L-ácido aspártico, L-isoleucina y L-serina; uno o más electrolitos seleccionados de Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, HCO₃⁻ y Cl⁻; y opcionalmente, portadores, agentes tamponantes y agentes saborizantes terapéuticamente aceptables.

45 La composición puede administrarse a un paciente o sujeto inmediatamente antes, durante y/o después de la lesión a los pulmones, y puede administrarse una o múltiples veces cada día.

50 Ventajosamente, en una realización, las composiciones de la invención objeto pueden usarse para prevenir o tratar complicaciones pulmonares a largo plazo inducidas por radiación. En una realización, se tratan ratones que recibieron radiación a una dosis de 8 Gy con la composición de la invención objeto comenzando a partir de 24 horas tras la irradiación, durante un periodo de 14 días. Seis meses tras la irradiación, se realizan la prueba de la función pulmonar, exploraciones de electrofisiología, radiológicas e histopatológicas. Los ratones tratados con una composición de la invención objeto muestran características de función pulmonar, electrofisiología, radiológicas e histopatológicas mejoradas, en comparación con el control.

Composiciones terapéuticas para mejorar la función pulmonar (que no forman parte de la presente invención)

- 5 También se da a conocer una composición terapéutica para mejorar la función pulmonar, en la que la composición comprende, consiste esencialmente en o consiste en uno o más aminoácidos libres seleccionados de lisina, glicina, treonina, valina, tirosina, ácido aspártico, isoleucina, triptófano, asparagina y serina; y opcionalmente, portadores, electrolitos, agentes tamponantes y agentes saborizantes terapéuticamente aceptables.
- 10 También se da a conocer una composición terapéutica para mejorar la función pulmonar, en la que la composición comprende, consiste esencialmente en o consiste en lisina, glicina, treonina, valina, tirosina, ácido aspártico, isoleucina y serina; y opcionalmente, portadores, electrolitos, agentes tamponantes y agentes saborizantes terapéuticamente aceptables.
- 15 También se da a conocer una composición terapéutica para mejorar la función pulmonar, en la que la composición comprende, consiste esencialmente en o consiste en uno o más aminoácidos libres seleccionados de L-lisina, L-glicina, L-treonina, L-valina, L-tirosina, L-ácido aspártico, L-isoleucina, L-triptófano, L-asparagina y L-serina; y opcionalmente, portadores, electrolitos, vitaminas, agentes tamponantes y agentes saborizantes terapéuticamente aceptables.
- 20 También se da a conocer una composición terapéutica para mejorar la función pulmonar, en la que la composición comprende, consiste esencialmente en o consiste en L-lisina, L-glicina, L-treonina, L-valina, L-tirosina, L-ácido aspártico, L-isoleucina, L-triptófano y L-serina; y opcionalmente, portadores, electrolitos, agentes tamponantes y agentes saborizantes terapéuticamente aceptables.
- 25 También se da a conocer una composición terapéutica para mejorar la función pulmonar, en la que la composición comprende, consiste esencialmente en o consiste en L-lisina, L-glicina, L-treonina, L-valina, L-tirosina, L-ácido aspártico, L-isoleucina y L-serina; y opcionalmente, portadores, electrolitos, agentes tamponantes y agentes saborizantes terapéuticamente aceptables.
- En una realización, los aminoácidos libres contenidos en la composición terapéutica pueden estar presentes en formas neuronales o de sal.
- 30 En una realización, la composición terapéutica comprende además uno o más electrolitos seleccionados de Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, HCO₃⁻, CO₃²⁻ y Cl⁻.
- En una realización, la osmolaridad total de la composición es de desde aproximadamente 165 mOsm hasta 300 mOsm, o cualquier valor entre los mismos incluyendo, pero sin limitarse a, de 230 mOsm a 280 mOsm, de 250 mOsm a 260 mOsm, y 200-220 mOsm. En otra realización, la composición tiene una osmolaridad total que es cualquier valor inferior a 165 mOsm.
- 35 En determinadas realizaciones, cada aminoácido libre puede estar presente a una concentración de desde 4 mM hasta 40 mM, o cualquier valor entre los mismos, en la que la osmolaridad total de la composición es de desde aproximadamente 230 mOsm hasta 280 mOsm. Alternativamente, si la concentración de aminoácidos se calcula basándose en mg/l, cada aminoácido libre puede estar presente a una concentración de desde 100 mg/l hasta 8000 mg/L, o cualquier valor entre los mismos, en la que la osmolaridad total de la composición es de desde aproximadamente 240 mOsm hasta 280 mOsm.
- 40 En determinadas realizaciones específicas, la composición terapéutica comprende uno o más aminoácidos libres presentes a sus concentraciones respectivas de la siguiente manera: lisina a una concentración de aproximadamente 730 a 6575 mg/l, o cualquier valor entre los mismos; ácido aspártico a una concentración de aproximadamente 532 a 4792 mg/l, o cualquier valor entre los mismos; glicina a una concentración de aproximadamente 300 a 2703 mg/l, o cualquier valor entre los mismos; isoleucina a una concentración de aproximadamente 525 a 4722 mg/l, o cualquier valor entre los mismos; treonina a una concentración de aproximadamente 476 a 4288 mg/l, o cualquier valor entre los mismos; tirosina a una concentración de aproximadamente 725 a 6523 mg/l, o cualquier valor entre los mismos; valina a una concentración de aproximadamente 469 a 4217 mg/l, o cualquier valor entre los mismos; triptófano a una concentración de aproximadamente 817 a 7352 mg/l, o cualquier valor entre los mismos; asparagina a una concentración de aproximadamente 528 a 4756 mg/l, o cualquier valor entre los mismos; y/o serina a una concentración de aproximadamente 420 a 3784 mg/l, o cualquier valor entre los mismos; en la que la osmolaridad total de la composición es de desde aproximadamente 165 mOsm hasta 300 mOsm, o cualquier valor entre los mismos.
- 45 En determinadas realizaciones específicas, la composición terapéutica comprende uno o más aminoácidos libres presentes a sus concentraciones respectivas de la siguiente manera: lisina a una concentración de aproximadamente 730 a 6575 mg/l, o cualquier valor entre los mismos; ácido aspártico a una concentración de
- 50
- 55

ES 2 708 756 T3

- aproximadamente 532 a 4792 mg/l, o cualquier valor entre los mismos; glicina a una concentración de aproximadamente 300 a 2703 mg/l, o cualquier valor entre los mismos; isoleucina a una concentración de aproximadamente 525 a 4722 mg/l, o cualquier valor entre los mismos; treonina a una concentración de aproximadamente 100 a 4288 mg/l, o cualquier valor entre los mismos; tirosina a una concentración de aproximadamente 725 a 6523 mg/l, o cualquier valor entre los mismos; valina a una concentración de aproximadamente 469 a 4217 mg/l, o cualquier valor entre los mismos; y/o serina a una concentración de aproximadamente 420 a 3784 mg/l, o cualquier valor entre los mismos; en la que la osmolaridad total de la composición es de desde aproximadamente 165 mOsm hasta 300 mOsm, o cualquier valor entre los mismos.
- 5
- En una realización, la invención objeto proporciona una formulación que comprende los siguientes constituyentes: lisina (11-21 mOsm), ácido aspártico (3-13 mOsm), glicina (19-29 mOsm), isoleucina (19-29 mOsm), treonina (19-29 mOsm), tirosina (0,5 - 5 mOsm), valina (19-29 mOsm), triptófano (5-20 mOsm), asparagina (3-13 mOsm) y/o serina (3-8 mOsm), o un subconjunto de estos componentes.
- 10
- En una realización, la composición tiene un pH de desde aproximadamente 2,0 hasta 8,6, o cualquier valor entre los mismos. En determinadas realizaciones, la composición tiene un pH de desde aproximadamente 2,0 hasta 5,0, o cualquier valor entre los mismos, incluyendo, tal como de 2,0 a 4,2 y de 2,0 a 3,6. En determinadas realizaciones, la composición tiene un pH de desde aproximadamente 7,3 hasta 7,5, o cualquier valor entre los mismos incluyendo, tal como aproximadamente 7,4. En determinadas realizaciones, la composición tiene un pH de desde aproximadamente 4,0 hasta 8,5, o cualquier valor entre los mismos, incluyendo, tal como de 5,0 a 8,2, de 6,0 a 8,0, de 7,1 a 7,9, y aproximadamente 7,4.
- 15
- En una realización específica, la composición de la invención objeto no comprende glucosa, glutamina, metionina y/o lactosa.
- 20
- En una realización específica, la composición comprende lisina, glicina, treonina, valina y tirosina en una forma de aminoácidos libres. En una realización específica adicional, la composición comprende lisina, glicina, treonina, valina, tirosina, ácido aspártico, isoleucina, triptófano, asparagina y serina en una forma de aminoácidos libres.
- 25
- En una realización adicional, la composición comprende uno o más dipéptidos que están compuestos por aminoácidos iguales o diferentes seleccionados de lisina, glicina, treonina, valina, tirosina, ácido aspártico, isoleucina, triptófano, asparagina o serina.
- En una realización, la composición no contiene glutamina y/o metionina; ni cualquier di, oligo o polipéptido o proteína que pueda hidrolizarse para dar glutamina y/o metionina.
- 30
- En una realización alternativa, la composición puede comprender el aminoácido libre glutamina, y, opcionalmente, uno o más dipéptidos que contienen glutamina, en la que la concentración total del aminoácido libre glutamina y el/los dipéptido(s) que contiene(n) glutamina es de menos de 300 mg/l, o cualquier concentración inferior a 300 mg/l, tal como 100 mg/l, 50 mg/l, 10 mg/l, 5 mg/l, 1 mg/l, 0,5 mg/l o 0,01 mg/l.
- 35
- En otra realización alternativa, la composición terapéutica puede comprender el aminoácido libre metionina, y, opcionalmente, uno o más dipéptidos que contienen metionina, en la que la concentración total del aminoácido libre metionina y el/los dipéptido(s) que contiene(n) metionina es de menos de 300 mg/l, o cualquier concentración inferior a 300 mg/l, tal como 100 mg/l, 50 mg/l, 10 mg/l, 5 mg/l, 1 mg/l, 0,5 mg/l o 0,01 mg/l.
- 40
- En una realización, la composición terapéutica no contiene ningún sacárido, incluyendo ningún mono, di, oligo, polisacárido e hidrato de carbono. En una realización específica, la composición terapéutica no contiene glucosa, y/o ningún di, oligo, polisacárido, e hidrato de carbono que pueda hidrolizarse para dar glucosa. En una realización específica, la composición no contiene lactosa. En otra realización específica, la composición terapéutica no contiene fructosa y/o galactosa, y/o ningún di, oligo, polisacárido e hidrato de carbono que pueda hidrolizarse para dar fructosa y/o galactosa.
- 45
- En una realización alternativa, la composición terapéutica puede comprender el monosacárido glucosa, y, opcionalmente, uno o más disacáridos que contienen glucosa distintos de lactosa, en la que la concentración total del monosacárido glucosa y el/los disacárido(s) que contiene(n) glucosa es de menos de 3 g/l, o cualquier concentración inferior a 3 g/l, tal como 1 g/l, 500 mg/l, 300 mg/l, 100 mg/l, 50 mg/l, 10 mg/l, 5 mg/l, 1 mg/l, 0,5 mg/l o 0,01 mg/l.
- 50
- En determinadas realizaciones, la composición terapéutica comprende uno o más electrolitos seleccionados, por ejemplo, de Na^+ ; K^+ ; HCO_3^- ; CO_3^{2-} ; Ca^{2+} ; Mg^{2+} ; Fe^{2+} ; Cl^- ; iones fosfato, tales como H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , y PO_4^{3-} ; cinc; yodo; cobre; hierro; selenio; cromo; y molibdeno. En una realización alternativa, la composición no contiene HCO_3^- o CO_3^{2-} . En otra realización alternativa, la composición comprende HCO_3^- y CO_3^{2-} a una concentración total de menos de 5 mg/l, o concentraciones inferiores a 5 mg/l.
- 55
- En una realización adicional, la composición terapéutica comprende una o más vitaminas incluyendo, pero sin limitarse a, vitamina A, vitamina C, vitamina D (por ejemplo, vitamina D₁, D₂, D₃, D₄ y/o D₅), vitamina E, vitamina B₁ (tiamina), vitamina B₂ (por ejemplo, riboflavina), vitamina B₃ (por ejemplo, niacina o niacinamida), vitamina B₅ (ácido

pantoténico), vitamina B₆ (piridoxina), vitamina B₇ (biotina), vitamina B₉ (por ejemplo, folato o ácido fólico), vitamina B₁₂ (cobalamina) y vitamina K (por ejemplo, vitamina K₁, K₂, K₃, K₄ y K₅), y colina.

5 En determinadas realizaciones, la composición no contiene uno o más de los componentes seleccionados de oligo, polisacáridos e hidratos de carbono; oligo o polipéptidos o proteínas; lípidos; ácidos grasos de cadena pequeña, media y/o larga; y/o alimento que contiene uno o más de los nutrientes anteriormente mencionados.

En una realización, se usan iones fosfato, tales como H₂PO₄⁻, HPO₄²⁻ y PO₄³⁻, para tamponar la composición de la invención objeto. En una realización, la composición terapéutica usa HCO₃⁻ o CO₃²⁻ como tampón. En otra realización, la composición terapéutica no usa HCO₃⁻ o CO₃²⁻ como tampón.

10 El término “que consiste esencialmente en”, tal como se usa en el presente documento, limita el alcance de los componentes y etapas a los materiales o etapas especificados y a los que no afectan sustancialmente a la(s) característica(s) básica(s) y novedosa(s) de la presente invención, es decir, composiciones y métodos para mejorar la función pulmonar. Por ejemplo, usando “que consiste esencialmente en”, la composición terapéutica no contiene ningún componente no especificado incluyendo, pero sin limitarse a, aminoácidos libres, di, oligo o polipéptidos o proteínas; y mono, di, oligo, polisacáridos e hidratos de carbono que tengan un efecto terapéutico beneficioso o adverso directo sobre la función pulmonar. Además, usando el término “que consiste esencialmente en”, la
15 composición puede comprender sustancias que no tienen efectos terapéuticos sobre la función pulmonar; tales componentes incluyen portadores, excipientes, adyuvantes, agentes saborizantes, etc., que no afectan a la función pulmonar.

20 El término “oligopéptido”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un péptido que consiste en de tres a veinte aminoácidos. El término “oligosacáridos”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sacárido que consiste en de tres a veinte monosacáridos.

25 La invención objeto proporciona una composición terapéutica según las reivindicaciones adjuntas, para su uso en un método para la prevención y/o el tratamiento de lesión pulmonar y complicaciones pulmonares inducidas por radiación, en la que el método comprende administrar, a un paciente o sujeto que necesita tal tratamiento, una cantidad eficaz de tal composición. En una realización, la composición terapéutica comprende, consiste esencialmente en o consiste en uno o más aminoácidos libres seleccionados de lisina, glicina, treonina, valina, tirosina, ácido aspártico, isoleucina, triptófano, asparagina y serina; uno o más electrolitos; y opcionalmente, portadores, electrolitos, agentes tamponantes y agentes saborizantes terapéuticamente aceptables.

30 En una realización específica, la invención objeto proporciona una composición terapéutica según las reivindicaciones adjuntas, para su uso en un método para la prevención y/o el tratamiento de lesión pulmonar y complicaciones pulmonares inducidas por radiación, en la que el método comprende administrar, a un paciente o sujeto que necesita tal tratamiento, una cantidad eficaz de una composición que comprende, que consiste esencialmente en o que consiste en L-lisina, L-glicina, L-treonina, L-valina, L-tirosina, L-ácido aspártico, L-isoleucina y L-serina; uno o más electrolitos seleccionados de Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, HCO₃⁻ y Cl⁻; y opcionalmente, portadores,
35 agentes tamponantes y agentes saborizantes terapéuticamente aceptables.

En una realización, la invención objeto puede usarse para prevenir y tratar complicaciones pulmonares inducidas por radiación. En determinadas realizaciones, la invención objeto puede usarse para prevenir y tratar complicaciones pulmonares inducidas por radiación incluyendo, pero sin limitarse a, alveolitis, neumonitis y fibrosis pulmonar.

40 En una realización, la composición terapéutica se administra a un sujeto que recibió radiación, y la composición puede administrarse antes, durante o después de la irradiación.

En una realización, la invención objeto puede usarse para prevenir y tratar complicaciones pulmonares inducidas por lesión pulmonar o inflamación pulmonar. En una realización, la composición puede administrarse a un paciente o sujeto inmediatamente antes, durante y/o después de la lesión de los pulmones, y puede administrarse una o múltiples veces cada día.

45 En determinadas realizaciones, la invención objeto puede usarse para prevenir y tratar neumonitis, fibrosis pulmonar y/u otras enfermedades pulmonares o complicaciones inducidas por radiación (tales como radiación ionizante), agentes quimioterápicos citotóxicos, terapia de protones; contaminantes, toxinas, traumatismo, tabaquismo, enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, medicamentos (por ejemplo, amiodarona, bleomicina, busulfano, metotrexato y nitrofurantoina), asbesto y/o infección (por ejemplo infección viral, bacteriana, fúngica y parasitaria).
50

En determinadas realizaciones, la presente invención puede usarse para tratar enfermedades pulmonares incluyendo asma bronquial, neumonía, bronquiectasia, enfermedades pulmonares intersticiales, neumonitis aguda y/o crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, silicosis y lesión pulmonar.

55 En determinadas realizaciones, la invención objeto puede usarse para prevenir y/o tratar neumonitis y/o fibrosis pulmonar en sujetos que reciben radioterapia para cáncer o tumor.

En determinadas realizaciones, la invención objeto puede usarse para prevenir y/o tratar neumonitis y/o fibrosis pulmonar en sujetos que se exponen accidentalmente a radiación, tales como, por ejemplo, astronautas y pilotos que se exponen habitualmente a radiación espacial, y sujetos expuestos a radiación debido a un accidente nuclear, actos de guerra o terrorismo.

- 5 El término "fibrosis pulmonar" o "fibrosis de pulmón", tal como se usa en el presente documento, se refiere a formación o acumulación anómala de tejidos fibrosos, conjuntivos o cicatriciales y/o macromoléculas de matriz (por ejemplo, colágenos, fibronectinas, proteoglicanos) sobre y/o dentro de los pulmones.

El término "neumonitis", tal como se usa en el presente documento, se refiere a su significado habitual, que es inflamación del tejido pulmonar.

- 10 El término "tratamiento" o cualquier variación gramatical del mismo (por ejemplo, tratar, que trata y tratamiento, etc.), tal como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, aliviar un síntoma de una enfermedad o estado; y/o reducir, suprimir, inhibir, disminuir o afectar a la progresión, gravedad y/o alcance de una enfermedad o estado.

- 15 El término "prevención" o cualquier variación gramatical del mismo (por ejemplo, prevenir, que previene y prevención etc.), tal como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, retardar la aparición de síntomas, prevenir la recidiva de una enfermedad, aumentar la latencia entre episodios sintomáticos o una combinación de los mismos. La prevención, tal como se usa en el presente documento, no requiere la ausencia completa de síntomas.

El término "cantidad eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad que puede tratar o mejorar una enfermedad o estado o que puede producir de otro modo un efecto terapéutico previsto.

- 20 El término "sujeto" o "paciente", tal como se usa en el presente documento, describe un organismo, incluyendo mamíferos tales como primates, al que se le puede proporcionar tratamiento con las composiciones según la presente invención. Las especies de mamíferos que pueden beneficiarse de los métodos de tratamiento dados a conocer incluyen, pero no se limitan a, simios, chimpancés, orangutanes, seres humanos, monos; animales domesticados y de laboratorio tales como perros, gatos, caballos, ganado, cerdos, ovejas, cabras, pollos, ratones, ratas, cobayas y hámsteres.

- 25 En una realización, el sujeto o paciente que necesita tratamiento de la invención ha recibido, o va a recibir, radiación (tal como radiación ionizante) a una dosis que puede provocar lesión pulmonar. En determinadas realizaciones, el sujeto o paciente que necesita tratamiento de la invención ha recibido, o recibirá, radiación a una dosis de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 80, 85, 90, 95 ó 100 Gy. En determinadas realizaciones, el sujeto o paciente que necesita tratamiento de la invención ha recibido, o recibirá, radiación a una dosis al menos 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,7, 3,0, 3,2, 3,5 ó 4,0 Gy al día.

- 30 En una realización, el sujeto o paciente que necesita tratamiento de la invención ha recibido, o recibirá, radiación torácica.

- 35 En una realización, el sujeto o paciente que necesita tratamiento de la invención tiene lesión pulmonar, inflamación pulmonar o infección pulmonar.

- 40 En una realización, la invención objeto no abarca la prevención o el tratamiento de enfermedades, trastornos o complicaciones en el tracto gastrointestinal. En una realización, la invención objeto no abarca la prevención o el tratamiento de enfermedades, trastornos o complicaciones dadas a conocer en el documento PCT/US2011/053265, titulado "Materials and Methods for Improving Gastrointestinal Function".

Formulaciones y administración

- 45 La invención objeto proporciona composiciones terapéuticas o farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición objeto y, opcionalmente, un portador farmacéuticamente aceptable. Tales portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua. La composición terapéutica también puede comprender excipientes, adyuvantes, agentes saborizantes, etc. En una realización, la composición terapéutica y todos los componentes contenidos en la misma son estériles.

En una realización, la composición terapéutica de la invención objeto se formula para administración oral. En otra realización, la composición terapéutica de la invención objeto se formula para administración pulmonar.

- 50 El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el compuesto. Se describen ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E. W. Martin. Tales composiciones contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición terapéutica, junto con una cantidad adecuada de portador para proporcionar la forma para su administración apropiada al paciente.

La invención también proporciona un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes rellenos con uno o más de los componentes, por ejemplo, compuesto, portador o las composiciones farmacéuticas de la invención.

5 En determinadas realizaciones, las composiciones se preparan en una forma adaptada para administración a los pulmones. Por ejemplo, la composición farmacéutica líquida puede liofilizarse antes de su uso en administración pulmonar, en la que la composición liofilizada se tritura para obtener el polvo seco finamente dividido que consiste en partículas dentro de un intervalo de tamaño deseado. Para otro caso, puede usarse secado por pulverización para obtener un polvo seco de la composición farmacéutica líquida, y el procedimiento se lleva a cabo en condiciones que dan como resultado un polvo seco finamente dividido, sustancialmente amorfo, que consiste en partículas dentro del intervalo de tamaño deseado. Para métodos de preparación de formas de polvo seco de composiciones farmacéuticas, véanse, por ejemplo, los documentos WO 96/32149; WO 97/41833; WO 98/29096; y las patentes estadounidenses n.ºs 5.976.574; 5.985.248; 6.001.336; y 6.875.749. Además, la forma de polvo seco de la composición farmacéutica puede prepararse y dispensarse como disolución o suspensión acuosa o no acuosa, en un inhalador dosificador.

10

15 Puede añadirse un tensioactivo a la composición farmacéutica para reducir la adhesión del polvo seco a las paredes del dispositivo de administración desde el que se dispensa el aerosol. Los tensioactivos adecuados para este uso previsto incluyen, pero no se limitan a, trioleato de sorbitano, lecitina de soja y ácido oleico. Hay dispositivos comercialmente disponibles adecuados para administración pulmonar de una forma de polvo seco de una composición como suspensión no acuosa. Los ejemplos de tales dispositivos incluyen el inhalador dosificador Ventolin (Glaxo Inc., Research Triangle Park, N.C.) y el inhalador Intal (Fisons, Corp., Bedford, Mass.). Véanse también los dispositivos de administración de aerosol descritos en las patentes estadounidenses n.ºs 5.522.378; 5.775.320; 5.934.272; y 5.960.792.

20

En aún otra realización, la composición farmacéutica puede administrarse en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede usarse una bomba (véanse Langer, citado anteriormente; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; Buchwald *et al.*, 1980, Surgery 88:507; y Saudek *et al.*, 1989, N. Engl. J. Med. 321:574). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos (véanse Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61 (1983); véanse también Levy *et al.*, 1985, Science 228:190; During *et al.*, 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard *et al.*, 1989, J. Neurosurg. 71:105).

25

30

En una realización, el envase o kit farmacéutico comprende además instrucciones de administración, por ejemplo, con respecto a dosis terapéuticas eficaces y/o el momento de administración con referencia, por ejemplo, al tiempo transcurrido desde la exposición a radiación, quimioterapia o terapia de protones. Por ejemplo, con respecto a sujetos que reciben, o van a recibir, radiación, la dosis terapéutica de la composición se determina basándose en las fuentes de radiación, la parte del cuerpo que va a irradiarse y/o el tiempo que ha transcurrido tras la irradiación. Con respecto a sujetos que reciben, o van a recibir, quimioterapia, la dosis terapéutica de la composición se determina basándose en el tipo de agentes quimioterápicos, la dosificación de agente quimioterápico y/o el tiempo que ha transcurrido tras la quimioterapia. Con respecto a sujetos que reciben, o van a recibir, terapia de protones, la dosis terapéutica de la composición se determina basándose en las dosificaciones de terapia de protones recibidas por el sujeto y/o el tiempo que ha transcurrido tras la terapia de protones.

35

40

Las composiciones de la invención objeto pueden administrarse al sujeto que está tratándose mediante vías convencionales, incluyendo administración oral, por inhalación o parenteral incluyendo electroporación, infusión e inyección intravenosa, subcutánea, tópica, transdérmica, intradérmica, transmucosa, intraperitoneal, intramuscular, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intrarraquídea, epidural e intraesternal, así como administración conjunta como componente de cualquier dispositivo u objeto médico que va a insertarse (de manera temporal o permanente) en un sujeto.

45

Ejemplo

A continuación se presenta un ejemplo que ilustra procedimientos y realizaciones para poner en práctica la invención. El ejemplo no debe interpretarse como limitativo.

50 **EJEMPLO 1 - COMPOSICIONES TERAPÉUTICAS PARA MEJORAR LA FUNCIÓN PULMONAR**

Este ejemplo proporciona formulaciones para mejorar la función pulmonar, así como para la prevención y/o el tratamiento de complicaciones pulmonares inducidas por radiación.

Formulación 1 (Tamaño de porción de 1 botella (237 ml))		
	Cantidad por porción	% del valor diario
Calorías	10	
Cloruro	550 mg	16%

Sodio	370 mg	15%
Combinación de sales de 929 mg Cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio		
L-Valina	276 mg	
L-Ácido aspártico	252 mg	
L-Serina	248 mg	
L-Isoleucina	248 mg	
L-Treonina	225 mg	
L-Lisina, HCl	172 mg	
L-Glicina	141 mg	
L-Tirosina	51 mg	
Otros componentes: agua, sabor natural, bicarbonato de sodio		

Formulación 2 (Tamaño de porción de 1 botella (237 ml))	
Cantidad por porción	
Calorías 10	
	% de valor diario
Grasa total 0 g	0%
Sodio 440 mg	18%
Hidrato de carbono total 0 g	0%
Proteína 2 g	
Componentes: agua, aminoácidos (L-triptófano, L-valina, L-ácido aspártico, L-serina, L-isoleucina, L-treonina, clorhidrato de L-lisina, L-glicina, L-tirosina), sal, sabor natural, bicarbonato de sodio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio	
Aminoácido	Cantidad mg/porción de 1 botella (237 ml)
L-Lisina, HCl	175
L-Ácido aspártico	255
L-Glicina	144
L-Isoleucina	251
L-Treonina	228
L-Tirosina	52
L-Valina	281
L-Triptófano	392
L-Serina	252

Los ratones recibieron radiación a una dosis de 8 Gy. Veinticuatro horas tras la irradiación, se tratan los ratones con la composición terapéutica de la invención objeto durante un periodo de 14 días. Seis meses tras la irradiación, se realizan prueba de la función pulmonar, exploraciones de electrofisiología, radiológicas e histopatológicas.

- 5 Tal como se muestra en la figura 1A-H, los ratones tratados con la composición de la invención objeto muestran características de función pulmonar, electrofisiología, radiológicas e histopatológicas mejoradas.

Debe interpretarse que los términos “un” y “una” y “el/la” y referentes similares tal como se usan en el contexto de la descripción de la invención cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o quede claramente contradicho por el contexto.

- 10 Se pretende que la mención de intervalos de valores en el presente documento sirva simplemente como método abreviado de hacer referencia a cada valor independiente que se encuentra dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor independiente se incorpora en la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en el presente documento. A menos que se mencione lo contrario, todos los valores exactos proporcionados en el presente documento son representativos de valores aproximados correspondientes (por ejemplo, puede considerarse que todos los valores exactos a modo de ejemplo proporcionados con respecto a un factor o medida particular también proporcionan una medida aproximada correspondiente, modificada por “aproximadamente”, cuando sea apropiado).

- 20 Se pretende que el uso de todos y cada uno de los ejemplos, o términos de ejemplo (por ejemplo, “tal como”) proporcionados en el presente documento, simplemente ilustre mejor la invención y no suponga una limitación sobre el alcance de la invención a menos que se indique lo contrario. Ninguna expresión en la memoria descriptiva debe interpretarse como una indicación de que ningún elemento es esencial para la puesta en práctica de la invención a menos que se mencione de manera explícita.

- 25 Se pretende que la descripción en el presente documento de cualquier aspecto o realización de la invención usando términos tales como “que comprende”, “que tiene”, “que incluye” o “que contiene” con referencia a un elemento o elementos proporcione respaldo para un aspecto o realización similar de la invención que “consiste en”, “consiste

esencialmente en” o “comprende sustancialmente” ese elemento o elementos particulares, a menos que se mencione lo contrario o quede claramente contradicho por el contexto (por ejemplo, debe entenderse que una composición descrita en el presente documento como que comprende un elemento particular también describe una composición que consiste en ese elemento, a menos que se mencione lo contrario o quede claramente contradicho por el contexto).

5

REIVINDICACIONES

1. Composición terapéutica que comprende uno o más aminoácidos libres seleccionados de lisina, glicina, treonina, valina, tirosina, ácido aspártico, isoleucina, triptófano, asparagina y serina; y opcionalmente, portadores, electrolitos, agentes tamponantes y agentes saborizantes terapéuticamente aceptables para su uso en un método de prevención y/o tratamiento de una complicación pulmonar inducida por radiación, en la que el método comprende administrar, a un sujeto que recibe radiación en una zona del tórax a una dosis que puede provocar lesión pulmonar, una cantidad eficaz de dicha composición.
5
2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición terapéutica comprende L-lisina, L-glicina, L-treonina, L-valina, L-tirosina, L-ácido aspártico, L-isoleucina y L-serina; y opcionalmente, portadores, electrolitos, agentes tamponantes y agentes saborizantes terapéuticamente aceptables.
10
3. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición terapéutica comprende uno o más electrolitos seleccionados de Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, HCO₃⁻ y Cl⁻.
4. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición terapéutica tiene una osmolaridad total de desde 165 mOsm hasta 300 mOsm.
- 15 5. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición terapéutica se administra por vía oral.
6. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición terapéutica se administra antes, durante o después de la irradiación, o antes, durante o después de que el sujeto tenga lesión pulmonar o desarrolle enfermedad pulmonar.
- 20 7. Composición para su uso según la reivindicación 1, usada para prevenir o tratar alveolitis, neumonitis o fibrosis pulmonar inducidas por radiación.
8. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el sujeto tiene una enfermedad pulmonar seleccionada de asma bronquial, neumonía, bronquiectasia, enfermedades pulmonares intersticiales, neumonitis aguda y/o crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma y silicosis.
25

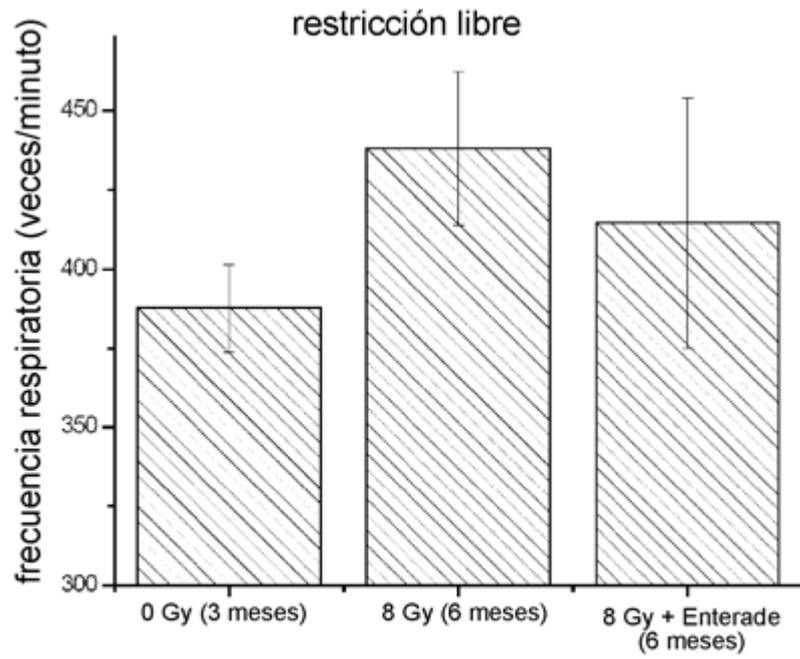


FIG. 1A

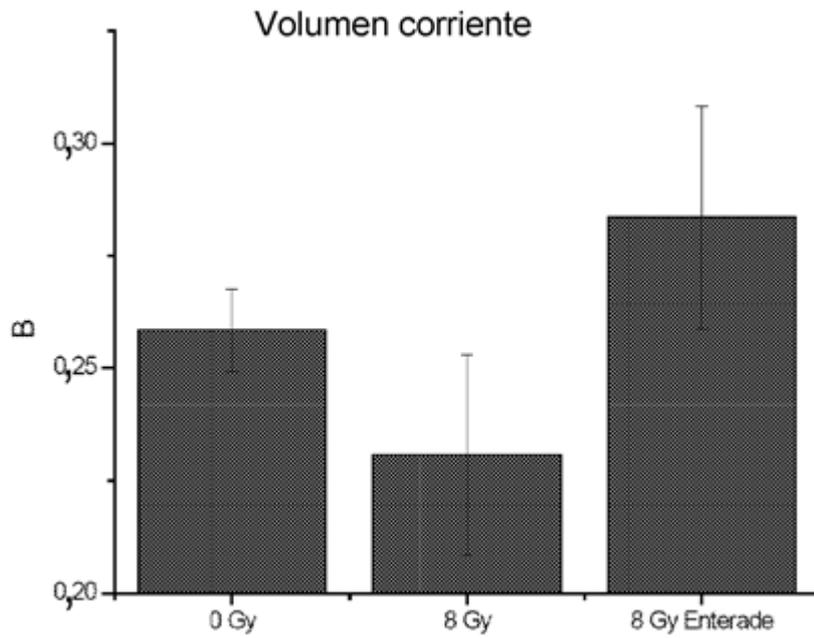


FIG. 1B

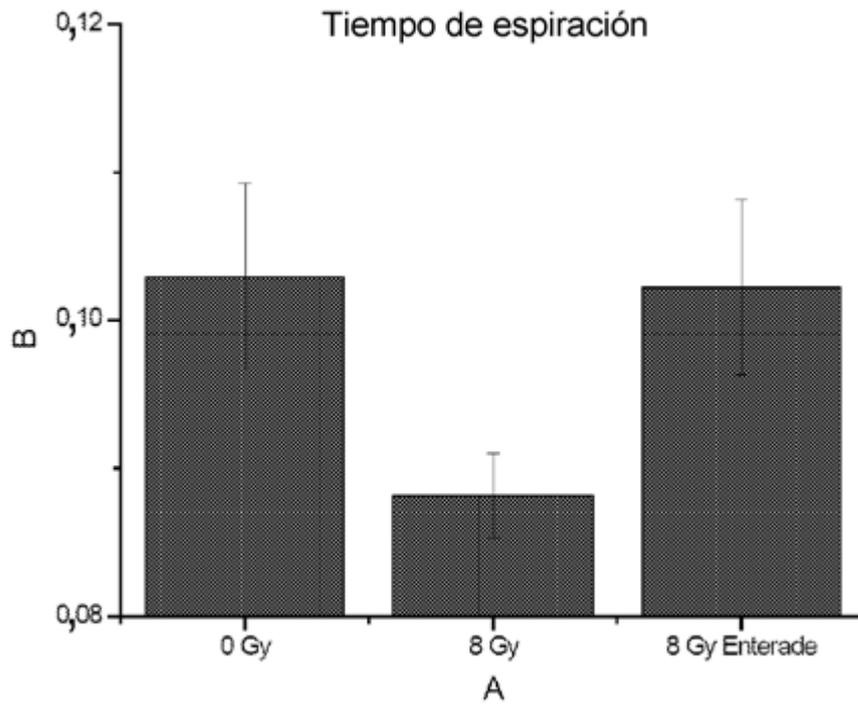


FIG. 1C

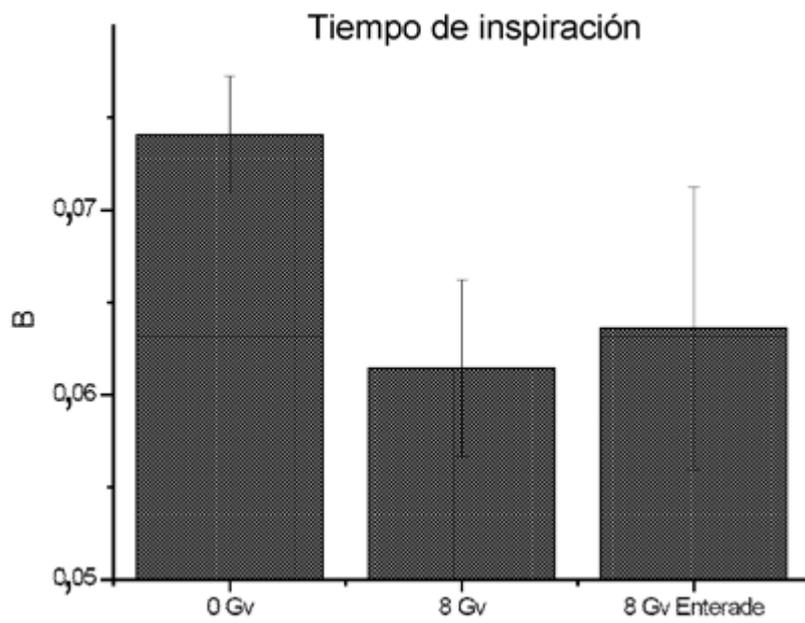


FIG. 1D

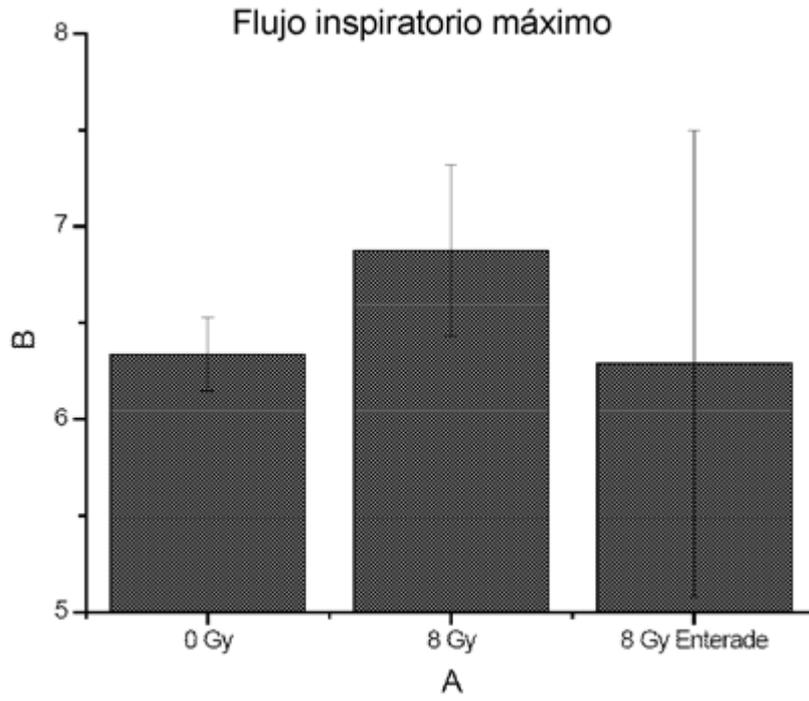


FIG. 1E

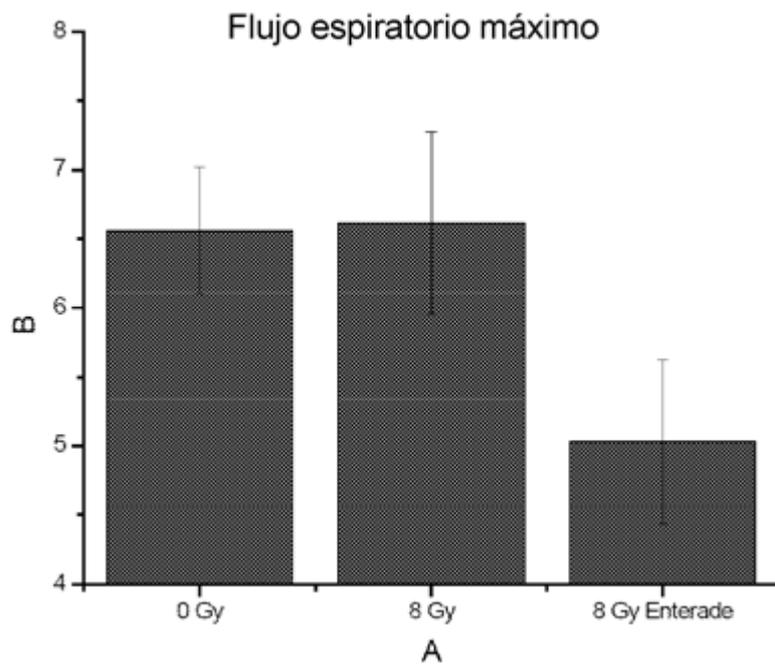


FIG. 1F

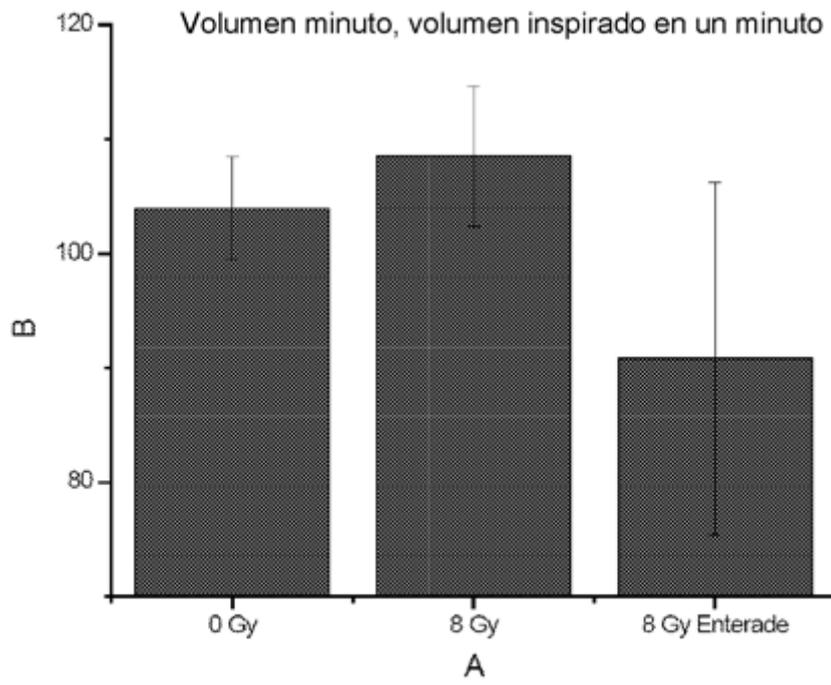


FIG. 1G

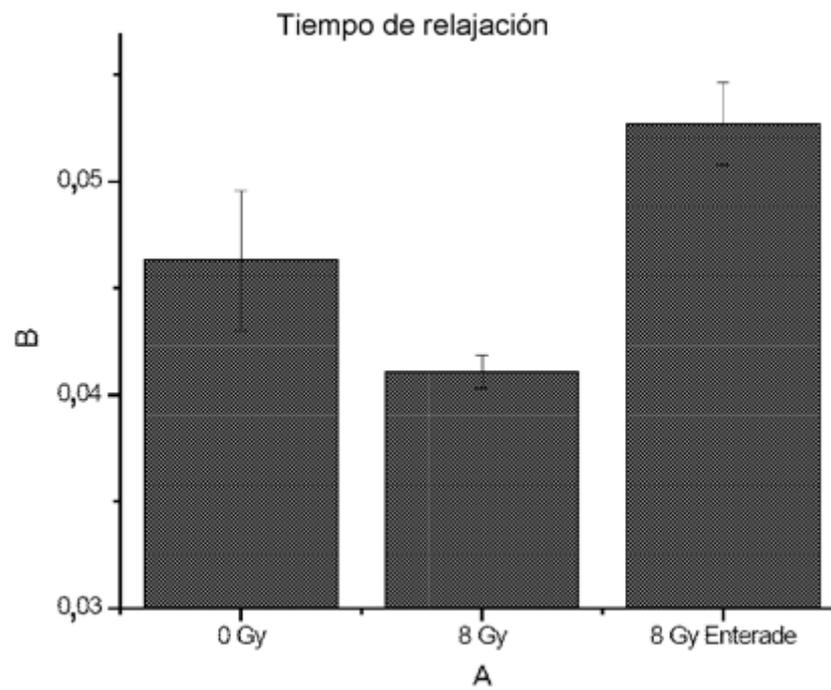


FIG. 1H